

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-017542

(43)Date of publication of application : 25.01.1986

(51)Int.Cl.

C07C 87/20  
C07C103/44  
C07C125/065  
C07C127/15  
// A61K 31/13  
A61K 31/16  
A61K 31/17  
A61K 31/27

(21)Application number : 59-138399

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 03.07.1984

(72)Inventor : TSUSHIMA SUSUMU  
OTSU KOICHIRO

## (54) SPERMINE DERIVATIVE

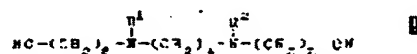
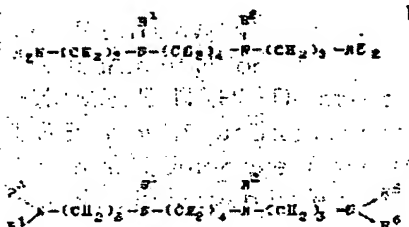
## (57)Abstract:

NEW MATERIAL: A spermine derivative shown by the formula I (R1 and R2 are 4W14C alkyl, alkanoyl, alkoxy carbonyl, or alkyl carbamoyl) or its salt.

EXAMPLE: N4,R8-Dioctanoylspermine dihydrochloride.

USE: Showing antitumor activity and antimicrobial activity, useful as an antitumor agent and an antimicrobial agent. Since it has low toxicity, improved safety and water solubility, it is advantageously useful as an injection.

PREPARATION: For example, a compound shown by the formula II (one of R3 and R4 is H, and the other is protective group, or R3, R4 and neighboring N atom form phthalimido, or succinimide; R5 and R6 are as shown for R3 and R4, respectively) is deprotected to give a compound shown by the formula I, or in another method, a compound shown by the formula III is reduced to give the compound shown by the formula I.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's]

BEST AVAILABLE COPY

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-17542

⑬ Int. Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号	⑭ 公開 昭和61年(1986)1月25日
C 07 C 87/20		7118-4H	
103/44		8519-4H	
125/065		6785-4H	
127/15		6785-4H	
// A 61 K 31/13	ADU	7330-4C	
31/16		7330-4C	
31/17		7330-4C	
31/27		7330-4C	
		審査請求 未請求 発明の数 1 (全9頁)	

⑮ 発明の名称 スペルミン誘導体

⑯ 特 願 昭59-138399

⑰ 出 願 昭59(1984)7月3日

⑱ 発 明 者 津 島 進 吹田市桃山台2-8番A1-1201号  
 ⑲ 発 明 者 大 津 紘 一 郎 大阪府三島郡島本町東大寺3丁目9番26号  
 ⑳ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪市東区道修町2丁目27番地  
 ㉑ 代 理 人 弁理士 天 井 作 次

明 細 書

1. 発明の名称

スペルミン誘導体

2. 特許請求の範囲

式



〔式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ炭素数4～14のアルキル、アルカノイル、アルコキシカルボニルもしくはアルキルカルボニル基を示す〕で表わされる化合物またはその塩。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は医薬として有用なスペルミン誘導体に関する。

従来の技術

これまで抗腫瘍作用および抗菌作用を有する化合物は種々知られているものの、スペルミン誘導体の抗腫瘍作用についての報告は殆んど知られておらず、ジャーナル・オブ・ファーマシューテ

イカル・サイエンス(Journal of Pharmaceutical Sciences)第70巻第8号(1981年)第956～959頁においてポリアミン類の一種としてスペルミン誘導体の抗腫瘍作用が議論されているにすぎない。

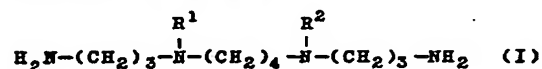
発明が解決しようとする問題点

従来知られている抗腫瘍作用を有する化合物とは化学構造が全く異なり、かつ優れた抗腫瘍作用を有する化合物が求められている。

問題点を解決するための手段

本発明者らは従来知られている抗腫瘍作用を有する化合物とは全く異なる化学構造を有し、かつ、がん細胞分化誘導作用を含め、優れた抗腫瘍作用を有する化合物を創製すべく研究した結果、本発明を完成した。

すなわち、本発明は式



〔式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ炭素数4～14のアルキル、アルカノイル、アルコキシカル

ポニルもしくはアルキルカルバモイル基を示す)で表わされる化合物およびその塩を提供するものである。

上記式(I)において、 $R^1$  または  $R^2$  で示される炭素数4~14のアルキル基としては、たとえばn-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、n-ウンデシル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシルという直鎖状アルキル基、3-メチルノニル、8-メチルノニル、3-エチルノニル、3,7-ジメチルオクチル、3,5,7-トリメチルオクチルなどの分枝状アルキル基などがあげられ、なかでも炭素数6~10程度のアルキル基が好ましい。

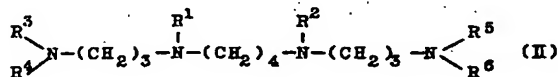
$R^1$  または  $R^2$  で示される炭素数4~14のアルカノイル基としては、たとえばブチリル、ペレリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ラウロイル、ドデカノイル、ミリスチル、テトラデカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-

-エチルノナノイル、3,7-ジメチルオクタノイル、3,5,7-トリメチルオクタノイルなどのアルカノイル基があげられ、なかでも炭素数6~10程度のアルカノイル基が好ましい。

$R^1$  または  $R^2$  で示される炭素数4~14のアルキルカルバモイル基としては、たとえばn-プロピルカルバモイル、n-ブチルカルバモイル、n-ペンチルカルバモイル、n-ヘキシルカルバモイル、n-ヘプチルカルバモイル、n-オクチルカルバモイル、n-ノニルカルバモイル、n-デシルカルバモイル、n-ウンデシルカルバモイル、n-ドデシルカルバモイル、n-トリデシルカルバモイル、n-(3-メチルノニル)カルバモイル、n-(8-メチルノニル)カルバモイル、n-(3-エチルノニル)カルバモイル、n-(3,7-ジメチルオクチル)カルバモイル、n-(3,5,7-トリメチルオクチル)カルバモイルなどのアルキルカルバモイル基があげられ、なかでも炭素数6~10程度のアルキルカルバモイル基が好ましい。

化合物(I)の塩としては、たとえば酸付加塩があげられ、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、乳酸塩、ベンゼンスルホン酸塩などの有機酸塩などの薬理学的に許容されうる塩があげられる。

化合物(I)はたとえば式



(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は前記と同意味、 $R^3$  および  $R^4$  はその一方が水素を示し、他方は保護基を示すか、または  $R^3$  および  $R^4$  が隣接する窒素原子とともにフタルイミド、スクシンイミドを示し、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ  $R^3$  および  $R^4$  と同意味)で表わされる化合物を脱保護反応に付すことにより得ることができる。

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  または  $R^6$  で示される保護基としてはたとえば加水分解反応によって除去しう

る保護基やたとえば、接触還元反応や金属水素化合物との還元反応などの還元反応によって除去しうる保護基があげられる。加水分解反応によって除去しうる保護基としてはあらゆる種類のアシル基やトリチル基があげられるが、比較的緩和な条件下においてはベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、トリフルオロアセチル、トリチルなどの保護基が有利である。接触還元反応によって除去しうる保護基としてはたとえばベンジル、ジフェニルメチル、ベンジルオキシカルボニルなどの保護基があげられ、金属水素化合物による還元によって除去しうる保護基としてはtert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどの基があげられる。加水分解反応は水またはたとえばメタノール、エタノール、ジオキサン、ピリジン、酢酸、アセトン、塩化メチレンなどの有機溶媒あるいはそれらの混合溶媒中で行われ、反応速度促進のため酸(例、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、フッ化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフ

ルオロ酢酸)あるいは塩基(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、トリエチルアミン)を添加して行うこともできる。反応は通常 $-20 \sim +150^{\circ}\text{C}$ 程度の温度範囲で行われる。接触還元反応は水またはたとえばメタノール、エタノール、ジオキサン、エチルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、酢酸、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの有機溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、たとえば白金、パラジウム、ラネーニッケル、ロジウムなどの金属またはそれらと任意の担体との混合物を触媒として行われる。反応温度は通常 $-20 \sim +100^{\circ}\text{C}$ 程度が好ましく、常圧で反応を行ってもよいが、都合によって加圧あるいは減圧下に反応を行ってもよい。金属水素化合物による還元反応に使用される金属水素化合物としてはたとえば水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどがあげ

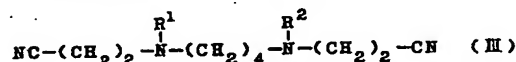
る。リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの金属水素化合物による還元などがあげられ、該反応は通常水または有機溶媒(例、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン)の存在下で行われ、反応温度は還元手段によって異なるが、一般には $-20 \sim +150^{\circ}\text{C}$ 程度が好ましい。

式(I)中、 $R^1$  および/または  $R^2$  がアルキルである化合物は式(I)中、 $R^1$  および/または  $R^2$  がアルカノイルである化合物をたとえば金属水素化合物による還元反応に付すことにより製造することができる。該還元反応は適当な溶媒の存在下で行われ、反応温度は一般には $-20 \sim +150^{\circ}\text{C}$ 程度が好ましい。式(III)中、 $R^1$  および/または  $R^2$  がアルカノイルである化合物または式(II)中、 $R^1$  および/または  $R^2$  がアルカノイルであり、かつ  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  または  $R^6$  が金属水素化合物との還元により脱離しうる保護基である化合物を金属水素化合物との還元反応に

られる。反応は通常水または有機溶媒(例、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン)の存在下で行われ、反応温度は通常 $-20 \sim +150^{\circ}\text{C}$ 程度が好ましい。

$R^3$  および  $R^4$  または  $R^5$  および  $R^6$  が隣接する炭素原子とともにフタルイミド、スクシンイミドを形成している場合には、メタノール、エタノール、ジオキサンなどの溶媒中、ヒドラジン水和物で $-10 \sim +100^{\circ}\text{C}$ 程度の温度範囲で処理して化合物(I)を得ることもできる。

また化合物(I)はたとえば式

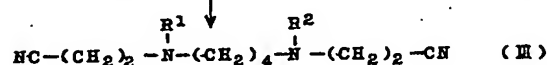
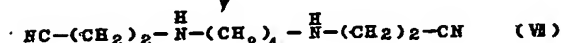
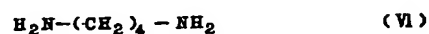
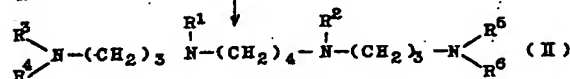
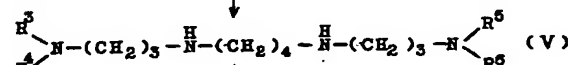
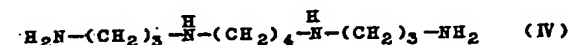


(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は前記と同意義)で表わされる化合物を還元反応に付すことにより製造することができる。

還元反応としてはたとえば白金、パラジウム、ラネーニッケル、ロジウムなどの金属またはそれらと任意の担体との混合物を触媒とする接触還元、たとえば水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ

素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの金属水素化合物による還元などがあげられ、該反応は通常水または有機溶媒(例、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン)の存在下で行われ、反応温度は還元手段によって異なるが、一般には $-20 \sim +150^{\circ}\text{C}$ 程度が好ましい。

原料化合物(II)および(III)はたとえば次に示す方法によって製造することができる。



上記反応式中、化合物(V)は化合物(IV)に

自体公知のアミノ基の保護基付加反応を付すことにより得ることができる。

式(II)中、 $R^1$  または  $R^2$  がアルキル基あるいはアルカノイル基である化合物は化合物(V)に式



(式中、Yはハロゲン(例、臭素、塩素)を示す)で表わされる化合物を反応させることによって得ることができる。反応は通常、適当な溶媒もしくは混合溶媒中、 $-20 \sim +150^\circ\text{C}$ 程度の温度範囲で行われ、この際、反応速度促進の目的でたとえば炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を反応系中に加えて行ってもよい。

式(II)中、 $R^1$  または  $R^2$  がアルカノイル基である化合物は化合物(V)に式



で表わされる化合物を反応させることによって得ることができる。反応は通常水または適当な有機溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、 $-20 \sim +$

アセトニトリル)中、 $-20 \sim +150^\circ\text{C}$ の温度範囲でおこなわれ、反応を促進するため、ピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基の存在下におこなってもよい。また式(II)中、 $R^1$  または  $R^2$  がアルキルカルバモイル基である化合物は化合物(V)にクロル炭酸フェニルを反応させた後、アルキルアミンを反応させることによっても合成できる。

化合物(VII)は化合物(VI)にアクリロニトリルを反応させることによって得ることができる。反応は適当な有機溶媒(例、メタノール、エタノール、エーテル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、ベンゼン、アセトニトリル)中、または無溶媒中、反応温度を $+30 \sim +150^\circ\text{C}$ 程度に保つことにより進行させることができる。

(VII)  $\rightarrow$  (III)の反応と同様にして行うことができる。

化合物(I)の塩は化合物(I)を製造する反応自体で得ることもできるが、化合物(I)にた

$150^\circ\text{C}$ 程度の温度範囲で行われる。この際、反応速度促進の目的でたとえば炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を反応系中に加えて行ってもよい。

式(II)中、 $R^1$  または  $R^2$  がアルコキシカルボニルである化合物は化合物(V)にアルコキシカルボニルハライドを反応させることによって得ることができる。反応は、適当な溶媒(例、水、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、エーテル)もしくは混合溶媒中、 $-20 \sim +50^\circ\text{C}$ で、反応速度を促進するため、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を加えておこなってもよい。

式(II)中、 $R^1$  または  $R^2$  がアルキルカルバモイル基である化合物は、化合物(V)にアルキルイソシアネートを反応させることによって得ることができる。反応は適当な有機溶媒(例、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、ベンゼン、

たとえば酸を加えて製造することもできる。

#### 作用

化合物(I)およびその塩は低毒性であり、安定性に優れ、また、公知のスペルミン誘導体比べ水溶性に優れ、かつ優れた抗腫瘍活性および抗瘤作用を示し、たとえば抗腫瘍剤、抗瘤剤として安全に使用される。

化合物(I)の抗腫瘍剤の剤型としては、たとえば注射剤、錠剤、カプセル剤、液剤、軟膏などの各種医薬組成物があげられ、これらは非経口的または経口的に安全に投与できる。

注射剤、点滴注射剤等の製剤化は、たとえば生理食塩水またはブドウ糖やその他の補助薬を含む水溶液を用い、常法に従って行われる。錠剤、カプセル剤等も常法に従って調製しうる。これらの剤型は投薬単位形態としてその投与目的に応じて、たとえば注射剤の場合、静脈内、皮下、患部への直接投与など適当な投与経路により使用される。症状、投与経路にもよるが、たとえば担がん腫血動物に対して静脈内投与する場合には化合物(I)

として通常約0.5~20g/kg(体重)程度、一日1~3回程度投与することが望ましい。また、長時間組織における薬物濃度を必要水準に持続させるために1日1~3回投与または長時間かけて点滴静注することも可能である。

化合物(I)は水溶性に優れているため、とりわけ注射剤としての適用が有利である。

#### 実施例

##### 製造例1

$N^4$ ,  $N^8$ -ジオクタノイルスベルミン ジハイドロクロライド

i)  $N^1$ ,  $N^{12}$ -ジベンジルオキシカルボニルスベルミン

スベルミン(1.50g, 7.413ミリモル)を塩化メチレン(50ml)に溶解し、氷冷下、3-ベンジルオキシカルボニル-1,3-チアゾリジン-2-チオン(3.751g, 14.826ミリモル)を塩化メチレン(40ml)に溶解した溶液を滴下し、さらに室温にて14時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラ

ベンゼンを加えて再び減圧濃縮し、粗酸クロリドを得た(本品は精製することなく次の反応に用いた。)

上記i)で得たジアミン体(1.41g, 3.0ミリモル)、トリエチルアミン(6.97g, 6.9ミリモル)、ジメチルアミノピリジン(1.8g)を塩化メチレン(35ml)に溶解し、<sup>(氷冷下)</sup>上記の粗酸クロリドを塩化メチレン(15ml)に溶解し、滴下した。室温にて1.5時間攪拌後、反応液に5%塩酸を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 80g, 溶出溶媒, ヘキサン-酢酸エチル, 1:5)にて精製し、目的物(無色油状物), 1.991g(収率92%)を得た。

TLC(シリカゲル, n-ヘキサン-酢酸エチル, 1:5): Rf = 0.29

NMR(90MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.88(6H, t,  $CH_3$ - $\times 2$ ), 1.28(10H, s,  $\overset{O}{\parallel}CCH_2(CH_2)_5 \times 2$ ), 1.57(8H, m,  $-CH_2 \times 4$ ), 2.24(4H, t,  $\overset{O}{\parallel}CCH_2$

フィー(シリカゲル170g, 溶出溶媒, MeOH-濃アンモニア水, 20:1)にて精製し、目的化合物(無色固体)3.277g(収率94%)を得た。

TLC(シリカゲル, MeOH-濃アンモニア水, 20:1): Rf = 0.12

NMR(90MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.20(2H, br s,  $NH \times 2$ ), 1.53(8H, m,  $-CH_2 \times 4$ ), 2.62(8H, m,  $-CH_2NH \times 4$ ), 3.24(4H, q, br  $NHCH_2 \times 2$ ), 5.07(4H, s,  $\phi CH_2 \times 2$ ), 5.71(2H, br s, br  $NH \times 2$ ), 7.29(10H, s, aromatic protons)

IR(KBr)  $cm^{-1}$ : 3270, 2800, 1660, 1508, 1442, 1342, 1223, 1125, 1020, 994, 745, 722

ii)  $N^1$ ,  $N^{12}$ -ジベンジルオキシカルボニル- $N^4$ ,  $N^8$ -ジオクタノイルスベルミン

n-カプリル酸(9.95g, 6.9ミリモル)をオキサリルクロリド(8ml)に溶解し、45分間加熱還流した後、反応液を減圧濃縮し、残渣に

$\times 2$ ), 3.21(12H, m,  $NCH_2 \times 6$ ), 5.08(4H, s,  $\phi CH_2O \times 2$ ), 5.78(2H, m,  $NH \times 2$ ), 7.30(10H, s, aromatic protons)

iii)  $N^4$ ,  $N^8$ -ジオクタノイルスベルミン ジハイドロクロライド

酸化白金(320mg)に90%酢酸(80ml)を加え、更にii)で得たアミド体(1.908g, 2.643ミリモル)のエタノール(40ml)溶液を加えた後、水素気流中、1.5時間接触還元をおこなった。触媒を分別後、母液を減圧濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 70g, 溶出溶媒, MeOH-濃アンモニア水, 7.5:1)にて精製し、目的物(Free Base)9.84g(無色油状物)(収率82%)を得た。このFree Baseをクロロホルムに溶解し、氷冷下、塩化水素ガスを飽和したメタノールを加えた後、溶媒を減圧留去し、目的物(ゴム状シロップ)1.142gを得た。

Free Base

TLC(シリカゲル, MeOH-濃アンモニア水,

7.5 : 1) : Rf = 0.16 (ニヒドリン 発色)

NMR (90MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>δ</sup> : 0.88 (6H, t, CH<sub>3</sub> × 2), 1.30 (10H, s, C(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> × 2), 1.60 (8H, m, CH<sub>2</sub> × 4), 1.68 (4H, brs, NH<sub>2</sub> × 2), 2.28 (4H, t, C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> × 2), 2.70 (4H, q, H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub> × 2), 3.31 (8H, m, C(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> × 4)

IR (film) cm<sup>-1</sup> : 3370, 3300, 2935, 2855, 1640, 1466, 1434, 1382,

760

#### 製造例 2

N<sup>4</sup>, N<sup>8</sup> - ジテトラデカノイルスベルミン  
ジハイドロクロライド

1) N<sup>1</sup>, N<sup>12</sup> - ジベンジルオキシカルボニル  
- N<sup>4</sup>, N<sup>8</sup> - ジテトラデカノイルスベルミン

製造例 1-1) で得た N<sup>1</sup>, N<sup>12</sup> - ジベンジル  
オキシカルボニルスベルミン (940 町, 2 ミリ  
モル), トリエチルアミン (465 町, 4.6 ミ  
リモル), 及びジメチルアミノピリジン (15 町)

2) N<sup>4</sup>, N<sup>8</sup> - ジテトラデカノイルスベルミン  
ジハイドロクロライド

酸化白金 (300 町) に 90% 酢酸 (50 ml) を  
を加え、更に 1) で得たアミド体 (1.509g,  
1.694 ミリモル) のエタノール (20 ml) 溶  
液を加えた後、水素気流中、8 時間接触還元を行  
なった。触媒を分別後、母液を減圧濃縮し、得ら  
れた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリ  
カゲル; 40g, 溶出液: MeOH-濃アンモニア水,  
7:1) にて精製し、目的物 (Free Base),  
840 町 (無色プリズム晶, mp 72~73°C)  
収率 79.6%) を得た。この Free Base を  
クロロホルムに溶解し、氷冷下、塩化水素ガスに  
て処理した後、溶媒を減圧留去し、目的物 (無色  
固体) 936 町を得た。

Free Base

TLC (シリカゲル, MeOH-濃アンモニア水,  
7:1) : Rf = 0.45

NMR (90MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>δ</sup> : 0.87 (6H, t,  
CH<sub>3</sub> × 2), 1.27 (44H, s, -CH<sub>2</sub>- × 22),

を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、氷冷下、ミ  
リストイルクロライド (1.135g, 4.6 ミ  
リモル) の塩化メチレン溶液 (10 ml) を滴下し  
た後、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 5% 塩  
酸を加え、クロロホルム抽出し、有機層を硫酸マ  
グネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得ら  
れた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリ  
カゲル: 60g, 溶出液: ヘキサン-酢酸エチル  
1:2) にて精製し目的物 (無色油状物),  
1.566g (収率 87.9%) を得た。

TLC (シリカゲル, n-ヘキサン-酢酸エチ  
ル, 1:2) : Rf = 0.18

NMR (90MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>δ</sup> : 0.88 (6H, t,  
CH<sub>3</sub> × 2), 1.26 (44H, s, -CH<sub>2</sub> × 22), 1.40-  
1.87 (8H, m, -CH<sub>2</sub> × 4), 2.27 (4H, t,  
CH<sub>2</sub>C × 2), 2.98-3.60 (12H, m, CH<sub>2</sub>N-C ×  
6), 5.09 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 5.83 (2H, br,  
NH × 2), 7.30 (10H, s, aromatic protons)

IR (film) cm<sup>-1</sup> : 3320, 2940, 2855,  
1720, 1630, 1528, 1463, 1250, 760

1.46-1.87 (8H, m, -CH<sub>2</sub>- × 4), 2.28  
(4H, t, CH<sub>2</sub>C × 2), 2.70 (4H, q, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> × 2),  
3.32 (8H, m, CH<sub>2</sub>N-C × 4)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3600-3100, 2920,  
2850, 1640, 1470

#### 製造例 3




N<sup>4</sup>, N<sup>8</sup> - ジブタノイルスベルミン ジハ  
イドロクロライド

1) N<sup>1</sup>, N<sup>12</sup> - ジベンジルオキシカルボニル  
- N<sup>4</sup>, N<sup>8</sup> - ジブタノイルスベルミン

製造例 1-1) で得た N<sup>1</sup>, N<sup>12</sup> - ジベンジル  
オキシカルボニルスベルミン (940 町, 2 ミリ  
モル), トリエチルアミン (465 町, 4.6 ミ  
リモル), 及びジメチルアミノピリジン (15 町)  
を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、氷冷下、n-  
ブチルクロライド (490 町, 4.6 ミリモ  
ル) の塩化メチレン溶液 (10 ml) を滴下した後、  
室温にて 2 時間攪拌した。製造例 2-1) と同様  
に処理し、得られた粗生成物をカラムクロマトグ  
ラフィー (シリカゲル: 50g, 溶出液: 酢酸エ

テル)にて精製し目的物(無色油状物), 1.220 g (収率99.2%)を得た。

TLC(シリカゲル, 酢酸エチル): Rf = 0.23

NMR(90MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.91(6H, t, CH<sub>3</sub>×2), 1.33~1.95(12H, m, CH<sub>2</sub>×6), 2.25(4H, t, CH<sub>2</sub>  ×2), 2.97~3.51(12H, m, CH<sub>2</sub>N-C  ×6), 5.08(4H, s, CH<sub>2</sub>  ×2), 5.73(2H, br, NH×2), 7.32(10H, s, aromatic protons)

IR(film) cm<sup>-1</sup>: 3310, 2960, 2940, 2870, 1710, 1630, 1530, 1459, 1255, 760




ii) N<sup>4</sup>, N<sup>8</sup>-ジブタノイルスベルミン ジハイドロクロライド

酸化白金(400mg)に90%酢酸(60ml)を加え、更にi)で得たアミド体(1.20g, 1.965ミリモル)のエタノール(30ml)溶液を加えた後、水素気流中、12時間接触還元を行なった。触媒を分別後、母液を減圧濃縮し、得

られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 50g, 溶出液: MeOH-濃アンモニア水, 6:1)にて精製し、目的物(Free Base)(無色油状物)600mg(収率89.1%)を得た。このFree Baseをクロロホルムに溶解し、水冷下、塩化水素ガスにて処理した後、溶媒を減圧留去し、目的物(ゴム状シロップ)725mgを得た。

Free Base

TLC(シリカゲル, MeOH-濃アンモニア水, 6:1): Rf = 0.29

NMR(90MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93(6H, t, CH<sub>3</sub>×2), 1.34(4H, br, s, NH<sub>2</sub>×2), 1.40~1.92(12H, m, CH<sub>2</sub>×6), 2.28(4H, t, CH<sub>2</sub>  ×2), 2.70(4H, q, CH<sub>2</sub>  NH<sub>2</sub>×2), 3.04~3.58(8H, m, CH<sub>2</sub>N-C  ×4)

IR(film) cm<sup>-1</sup>: 3620~3100, 2960, 2925, 2870, 1630, 1460, 1425, 1380




製造例4

N<sup>4</sup>, N<sup>8</sup>-ジオクチルオキシカルボニルスベルミン ジハイドロクロライド

i) N<sup>1</sup>, N<sup>12</sup>-ジベンジルオキシカルボニル-N<sup>4</sup>, N<sup>8</sup>-ジオクチルオキシカルボニルスベルミン

オクチルアルコール(899mg, 6.9ミリモル), ピリジン(1.092g, 13.8ミリモル)を塩化メチレン(30ml)に溶解し、水冷下、クロルギ酸フェニル(1.188g, 7.59ミリモル)を滴下した後、室温にて30分攪拌した。反応液に1% NaHCO<sub>3</sub> 溶液を加えてクロロホルム抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を、製造例1-i)で得たN<sup>1</sup>, N<sup>12</sup>-ジベンジルオキシカルボニルスベルミンと共に135℃にて12時間加熱した。冷却、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 100g, 溶出液: ヘキサン-酢酸エチル, 1:1)にて精製し、目的物(無色油状物)1.556g(収率66.2%)を得た。

TLC(シリカゲル, ヘキサン-酢酸エチル, 1:1): Rf = 0.33

NMR(90MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.86(6H, t, CH<sub>3</sub>×2), 1.27(24H, s, CH<sub>2</sub>×12), 1.42~1.90(8H, m, CH<sub>2</sub>×4), 3.00~3.47(12H, m, CH<sub>2</sub>N-C  ×6), 4.03(4H, t, CH<sub>2</sub>  ×2), 5.08(4H, s, CH<sub>2</sub>  ×2), 5.68(2H, br, NH), 7.30(10H, s, aromatic protons)

IR(film) cm<sup>-1</sup>: 3330, 2930, 2855, 1720, 1690, 1523, 1470, 1428, 1380, 1248, 1215, 1140, 1085, 1030, 760

ii) N<sup>4</sup>, N<sup>8</sup>-ジオクチルオキシカルボニルスベルミン ジハイドロクロライド

酸化白金(300mg)に90%酢酸(50ml)を加え、更にi)で得た化合物(1.505g, 1.922ミリモル)のエタノール(20ml)溶液を加えた後、水素気流中、8時間接触還元を行なった。触媒を分別後、母液を減圧濃縮し、得ら



れた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：50g，溶出液：MeOH-濃アンモニア水，10：1）にて精製し、目的物（Free Base）825mg（無色油状物）（収率83.4%）を得た。このFree Baseをクロロホルムに溶解し、氷冷下、塩化水素ガスにて処理した後、溶媒を減圧留去し、目的物（ゴム状シロップ）940mgを得た。

## Free Base

TLC〔シリカゲル，MeOH-濃アンモニア水，8：1〕：Rf = 0.21

NMR (90MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.88 (6H, t, CH<sub>3</sub> × 2), 1.30 (24H, s, CH<sub>2</sub> × 12), 1.40 ~ 1.87 (12H, m, CH<sub>2</sub> × 4, NH<sub>2</sub> × 2), 2.70 (4H, t, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> × 2), 3.27 (8H, m, CH<sub>2</sub>N-C(=O) × 4), 4.07 (4H, t, CH<sub>2</sub>O-C(=O) × 2)

IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 3375, 2930, 2860, 1695, 1472, 1430, 1385, 1285, 1207, 1088, 779

## 製造例 5

目的物（ゴム状シロップ）2.334g（収率99.6%）を得た。

TLC〔シリカゲル，ヘキサン-酢酸エチル，1：3〕：Rf = 0.28

NMR (90MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 0.87 (6H, t, CH<sub>3</sub> × 2), 1.28 (24H, s, CH<sub>2</sub> × 12), 1.39 ~ 1.90 (8H, m, CH<sub>2</sub> × 4), 3.18 (6H, m, CH<sub>2</sub>N-C(=O) × 8), 5.08 (4H, s, CH<sub>2</sub> × 2), 7.20 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> × 4), 7.30 (10H, s, aromatic protons)

IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 3320, 2930, 2855, 1705, 1620, 1520, 1240, 1090, 923, 780

5) N<sup>4</sup>, N<sup>8</sup> - ジオクチルアミノカルボニルスベルミン ジハイドロクロライド

酸化白金（200mg）に90%酢酸（20ml）を加え、更に1) で得た化合物（694mg，0.889ミリモル）のエタノール（10ml）溶液を加えた後、水素気流中、8時間接触還元を行った。触媒を分別後、母液を減圧濃縮し、得ら

N<sup>4</sup>, N<sup>8</sup> - ジオクチルアミノカルボニルスベルミン ジハイドロクロライド

1) N<sup>1</sup>, N<sup>12</sup> - ジベンジルオキシカルボニルスベルミン N<sup>4</sup>, N<sup>8</sup> - ジオクチルアミノカルボニルスベルミン

n-ノナン酸（1.424g，9ミリモル），トリエチルアミン（1.627ml）をトルエン（31ml）に溶解し、ジフェニルホスホリルアジド（2.972g，10.8ミリモル）を滴下した後、室温で2.5時間攪拌した。反応液を10分まで濃縮し、1.5時間加熱還流した。冷後、上記反応液に、製造例1-1) で得たN<sup>1</sup>, N<sup>12</sup> - ジベンジルオキシカルボニルスベルミン（1.41g，3ミリモル）のピリジン（12ml）溶液を氷冷下に加え、更に室温にて19時間攪拌した。反応液に5%塩酸を加えてクロロホルム抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：200g，溶出液：ヘキサン-酢酸エチル，1：2.5 → 1：3）にて精製し、

れた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：24g，溶出液：MeOH-濃アンモニア水，7：1）にて精製し、目的物（Free Base）319mg（無色板状品，m.p. 55~56°C）（収率70.0%）を得た。このFree Baseをクロロホルムに溶解し、氷冷下、塩化水素ガスにて処理した後、溶媒を減圧留去し、目的物（無色粉末）364mgを得た。

## Free Base

TLC〔シリカゲル，MeOH-濃アンモニア水，5：1〕：Rf = 0.35

NMR (90MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.87 (6H, t, CH<sub>3</sub> × 2), 1.29 (24H, s, CH<sub>2</sub> × 12), 1.47 ~ 1.79 (12H, m, NH<sub>2</sub> × 2, CH<sub>2</sub> × 4), 2.73 (4H, t, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> × 2), 3.03 ~ 3.50 (12H, m, CH<sub>2</sub>N-C(=O) × 6), 6.57 (2H, br. t, CONH × 2)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3360, 3275, 2960, 2920, 2850, 1630, 1570, 1250

## 製造例 6

N<sup>4</sup>, N<sup>8</sup> - ジオクチルスベルミン テトラハ

## イドロクロライド

製造例1-Ⅱ)で得た $N^4$ ,  $N^8$ -ジオクタノイルスベルミン (Free Base) (682 mg, 1.5 mmol) を無水テトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し、氷冷下、 $LiAlH_4$  (342 mg, 9 mmol) を加えた後、室温にて1.5時間攪拌し、更に8時間加熱還流した。冷後、過剰の試薬を水飽和エーテル及び20%水酸化ナトリウム水溶液にて分解し、不溶物を分別後、母液を無水炭酸カリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 14 g, 溶出液: MeOH-濃アンモニア水, 5:1) にて精製し、目的物 (Free Base) 209 mg (無色油状物) (収率32.6%) を得た。このFree Base をクロロホルムに溶解し、氷冷下、塩化水素ガスにて処理した後、溶媒を減圧留去し、目的物 (ガム状シロップ) 280 mg を得た。

## Free Base

TLC (シリカゲル, MeOH-濃アンモニア水,

5:1):  $R_f = 0.26$

$^1H$  NMR (90 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.87 (6H, t,  $CH_3 \times 2$ ), 1.27 (24H, s,  $-CH_2 \times 12$ ), 1.39 (4H, br. s,  $NH_2 \times 2$ ), 1.38~1.77 (8H, m,  $CH_2 \times 4$ ), 2.20~2.60 (12H, m,  $CH_2 N \times 6$ ), 2.71 (4H, t,  $CH_2 NH_2 \times 2$ )

IR (film)  $cm^{-1}$ : 3600~3100, 2930, 2855, 2800, 1475, 1385, 1100

## 発明の効果

## 試験例1

$N^4$ ,  $N^8$ -ジオクタノイルスベルミン ジハイドロクロライドの抗腫瘍作用

ICRマウス (1群5匹) にマウスあたり  $4 \times 10^5$  個のザルコース180細胞を腹腔内移植した。翌日から製造例1の化合物12.5 mg/kg を9日間連続腹腔内に投与した。薬物を投与しない対照群が平均12.9日で全例死亡したのに対し、薬物を投与した群では35日目に5匹中3匹が生存しており、薬物を投与しない対照群に対する生命延長率, T/C (%) は275以上であった。

## 試験例2

$N^4$ ,  $N^8$ -ジオクタノイルスベルミン ジハイドロクロライドの増殖抑制効果および分化誘導作用

製造例1の化合物のヒト骨髓性白血病細胞HL-60に対する増殖抑制効果 ( $GD_{50}$ ) および細胞分化誘導活性をR. Gallo らの方法 (Blood, Vol 54, No 3, 713 (1979)) に従って測定した。 $GD_{50}$  は4.2  $\mu g/ml$  であり、また8~10  $\mu g/ml$  において強い細胞分化誘導作用が認められた。

代理人 弁理士 天井作次

